



Original

Toxicidad del esquema FOLFOX-6, asociado o no a bolo de 5-fluorouracilo, en cáncer colorrectal metastásico

María Teresa Garrido Martínez^a, María Rodríguez Jorge^{a,*}, Ignacio García Giménez^a,
María Isabel Guzmán Ramos^a, Salvador Grutzmancher Sáiz^a y Victoria Aviñó Tarazona^b

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de junio de 2024

Aceptado el 22 de septiembre de 2024

On-line el 30 October 2024

Palabras clave:

Toxicidad

Esquema FOLFOX-6

5-fluorouracilo

Cáncer colorrectal

Efectividad

R E S U M E N

Objetivo: el tratamiento estándar del cáncer colorrectal metastásico incluye oxaliplatino y 5-fluorouracilo en infusión continua. Aunque FOLFOX-6 es la combinación de referencia, es agresivo y tiene alta toxicidad. Se utilizan variantes como el esquema TTD, que no incluye ácido folínico ni bolo de 5-fluorouracilo. Este estudio evalúa la toxicidad de FOLFOX-6 y TTD en primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico y su efectividad. **Método:** estudio observacional retrospectivo con pacientes que comenzaron tratamiento con FOLFOX-6 y TTD, durante 3 años. Se recopilaron datos demográficos y clínicos (edad, sexo, enfermedades crónicas, perfil molecular, lateralidad, clasificación ECOG y estadio), además de variables de tratamiento (quimioterapia adyuvante previa, intencionalidad, número de ciclos, duración y aspectos farmacogenéticos) y toxicidad. Se calcularon la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión.

Resultados: el estudio incluyó 71 pacientes, 35 tratados con FOLFOX-6 y 36 con TTD. Ambos grupos mostraron perfiles de toxicidad global similares. FOLFOX-6 presentó una mayor incidencia de neutropenia (46% vs. 8%; $p < 0,01$) y mucositis (51% vs. 22%; $p < 0,013$). Además, hubo más retrasos en el tratamiento (40% vs. 11%; $p < 0,05$) y reducciones de dosis de 5-fluorouracilo (22% vs. 14%; $p < 0,05$) en el grupo FOLFOX-6. Solo se registraron muertes por toxicidad en el grupo FOLFOX-6. La efectividad fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: el esquema TTD es una opción beneficiosa en primera línea para cáncer colorrectal metastásico, con menor toxicidad y efectividad comparable a FOLFOX-6. Podría ser una alternativa segura para pacientes ancianos o frágiles, adecuados para esquemas de 5-fluorouracilo a dosis reducidas con oxaliplatino.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Toxicity of the FOLFOX-6 regimen, with or without 5-fluorouracil bolus, in metastatic colorectal cancer

A B S T R A C T

Objective: Standard treatment of metastatic colorectal cancer includes oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion. Although FOLFOX-6 is the reference combination, it is aggressive and has high toxicity. Variants such as the TTD regimen, which does not include folinic acid or 5-fluorouracil bolus, are used. This study evaluates the toxicity of FOLFOX-6 and TTD in first line treatment for metastatic colorectal cancer and its effectiveness.

Method: Retrospective observational study with patients who started treatment with FOLFOX-6 and TTD, for three years. Demographic and clinical data were collected (age, sex, chronic pathologies, molecular profile, laterality, ECOG classification and stage), as well as treatment variables (previous adjuvant chemotherapy, intentionality, number of cycles, duration and pharmacogenetic aspects) and toxicity. Objective response rate and progression-free survival were calculated.

Results: The study included 71 patients, 35 treated with FOLFOX-6 and 36 with TTD. Both groups showed similar overall toxicity profiles. FOLFOX-6 had a higher incidence of neutropenia (46% vs. 8%; $p < 0.01$) and mucositis (51% vs. 22%; $p < 0.013$). In addition, there were more treatment delays (40% vs. 11%; $p < 0.05$) and 5-fluorouracil dose reductions (22% vs. 14%; $p < 0.05$) in the FOLFOX-6 group. Deaths due to toxicity were only recorded in the FOLFOX-6 group. Effectiveness was similar in both groups.

Keywords:

Toxicity

FOLFOX-6 regimen

5-fluorouracil bolus

Colorectal cancer

Effectiveness

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.rodriguez.jorge.sspa@juntadeandalucia.es (M. Rodríguez Jorge).

Conclusions: The TTD regimen could be a beneficial first-line option for metastatic colorectal cancer, with lower toxicity and effectiveness comparable to FOLFOX-6. It is a safe alternative for elderly or frail patients, suitable for reduced-dose 5-fluorouracil regimen with oxaliplatin.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU) en infusión continua forma parte de la primera línea del tratamiento estándar del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), asociados o no a un anticuerpo monoclonal^{1,2}.

El esquema FOLFOX (folínico + fluorouracilo + oxaliplatino), abreviatura con la que se conoce a dicha combinación, está formado por oxaliplatino asociado a 5-FU, administrado en bolo y en infusión continua, junto con el ácido folínico. El ácido folínico se utiliza en la modulación bioquímica de 5-FU, aumentando su actividad citotóxica. Asimismo, la administración del 5-FU en infusión continua aumenta la eficacia de 5-FU administrado en bolo, alargando su vida media al prolongar el tiempo de perfusión. La combinación de ambas estrategias ha permitido aumentar la eficacia de 5-FU³.

Hay distintos regímenes FOLFOX, que se diferencian en las dosis y formas de administración de sus componentes⁴. Actualmente, el esquema FOLFOX-6 es la combinación de referencia en el tratamiento de primera línea del CCRm². Está formado por oxaliplatino 85 mg/m², administrado el día 1, con 5-FU a dosis de 400 mg/m² en forma de bolo y modulado con ácido folínico 400 mg/m², seguido de 2.400 mg/m² en infusión continua de 48 horas, cada 2 semanas.

Pero la adición de ácido folínico y la combinación de administración de 5-FU en bolo con infusión continua no solo han aumentado la eficacia del esquema FOLFOX, sino también su toxicidad⁵. Se trata de un tratamiento intensivo cuyos principales efectos tóxicos, la neuropatía periférica sensorial, la neutropenia y la diarrea, pueden limitar su uso. Si bien la neuropatía sensorial es una reacción adversa asociada a oxaliplatino, la neutropenia y diarrea están principalmente relacionadas con 5-FU⁶. En el estudio MOSAIC, la frecuencia de aparición de neutropenia y diarrea grado 3/4 con el esquema FOLFOX fue 41 y 11%, respectivamente⁷. En otros estudios fase III en primera línea de CCRm las cifras fueron similares^{8–10}.

Por este motivo se han realizado diferentes estudios buscando combinaciones de oxaliplatino con distintas formas de administración de 5-FU, que reduzcan al máximo la toxicidad del esquema sin comprometer la eficacia. En este sentido, el grupo español de tratamiento de los tumores digestivos ha desarrollado una extensa línea de investigación con esquemas combinados, que prescinden del bolo de 5-FU y/o de la modulación con ácido folínico¹¹. Uno de los esquemas estudiados está formado por oxaliplatino 85 mg/m², administrado el día 1, seguido de 5-FU a dosis de 2.500 mg/m² administrado en infusión continua de 48 horas, cada 2 semanas (TTD). Con este esquema, la frecuencia de aparición de neutropenia y diarrea grado 3/4 fue 16 y 11%, respectivamente¹¹. En otro estudio del mismo grupo que emplea otras dosis de 5-FU sin bolo ni modulación, la neutropenia y diarrea 3/4 ocurrieron en el 11 y 24% de los pacientes¹². Aunque estos esquemas se empleen actualmente en la práctica clínica, los estudios que los avalan son pocos y de baja evidencia clínica^{11–14}.

A la vista de estas apreciaciones, resulta de interés la realización de un estudio de toxicidad comparativa de los esquemas FOLFOX-6 y TTD, que aporte nueva información al respecto.

Con base en lo anteriormente expuesto, el objetivo principal del estudio es evaluar la toxicidad de los esquemas FOLFOX-6 y TTD, asociados o no a un anticuerpo monoclonal, en primera línea de CCRm, en condiciones de uso real. Como objetivo secundario, evaluar la efectividad de ambos esquemas de tratamiento.

Método

Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo, englobado dentro del cambio del protocolo asistencial de tratamiento oncológico del CCRm del centro y autorizado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA), con código FAB-OXA-2023-01 protocolo v.3.0 con fecha de aprobación el 27/Junio/2023.

Se seleccionaron todos los pacientes con CCRm que iniciaron una primera línea de tratamiento con los esquemas FOLFOX-6 y TTD, asociados o no a un anticuerpo monoclonal (bevacizumab, cetuximab o panitumumab), desde julio de 2019 hasta diciembre de 2022, con un seguimiento suficiente de al menos 6 meses. Se excluyeron pacientes incluidos en ensayos clínicos, con otras neoplasias activas y los que iniciaron el tratamiento paliativo por progresión durante la adyuvancia con el esquema XELOX (capecitabina + oxaliplatino), por la consecuente toxicidad acumulada.

Los datos se extrajeron de la historia clínica digital (DIRAYA) y los softwares de farmacia oncológica (Oncogest[®]).

Se recogieron variables demográficas y clínicas: edad, sexo, localización del tumor primario, perfil molecular y lateralidad del cáncer colorrectal, clasificación ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y estadio de la enfermedad según la clasificación TNM 8.^a edición (M1a = una sola localización metastásica u órgano, M1b = múltiples localizaciones u órganos metastásicas, M1c = metástasis peritoneales).

También variables relacionadas con el tratamiento: intencionalidad del tratamiento (neoadyuvante/paliativo), aspectos farmacogenéticos (determinación del fenotipo de la enzima DPD = dihidropiridina deshidrogenasa, para dosificación de 5-FU), número de ciclos administrados y duración de tratamiento.

La variable principal fue la toxicidad del tratamiento, expresando su gravedad según los criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del *National Cancer Institute* versión 5.0 (NCI CTCAEv5.0), estableciendo la toxicidad diferencial y la toxicidad común entre ambos esquemas de tratamiento. También se recogieron retrasos de administración de ciclos, reducción de dosis de 5-FU, suspensiones del tratamiento por toxicidad y uso de factores estimulantes de colonias.

Como variable secundaria se evaluó la efectividad del tratamiento. Tasa de respuesta objetiva (porcentaje de pacientes con respuesta completa y respuesta parcial) y la tasa de control de la enfermedad (porcentaje de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable), según criterios RECIST (*Response Evaluation criteria in Solid Tumors*). También se calculó la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento de la enfermedad metastásica con los esquemas del estudio, hasta la progresión radiológica (determinada mediante tomografía computarizada), progresión clínica o analítica y/o muerte. Los casos fueron censurados en el momento que abandonaron (descanso terapéutico o abandono de tratamiento), suspendieron (principalmente por toxicidad o por progresión iniciando otra línea) y también cuando se perdieron (seguimiento en otra comunidad).

Para el procesamiento estadístico de los datos se empleó la plataforma de software IBM SPSS Statistics v.26.0. Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas. Se evaluó la incidencia de las variables relacionadas con la toxicidad según el esquema utilizado, evaluando diferencias mediante

el test de chi-cuadrado. La comparación entre variables cuantitativas se realizó con la prueba estadística t de Student. Se utilizó el método Kaplan–Meier para estimar los resultados de supervivencia. El nivel de significación se fijó para una $p \leq 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 71 pacientes, 35 en el grupo de tratamiento con el esquema FOLFOX-6 y 36 con el esquema TTD. Las características demográficas y clínicas se recogen en la [tabla 1](#).

Seguridad

En la [tabla 2](#) se refleja la frecuencia de eventos adversos en función del mayor grado presentado. Todos los pacientes del grupo FOLFOX-6 experimentaron algún tipo de toxicidad y el 94% de los tratados con el esquema TTD. Globalmente consideradas, las reacciones más frecuentes

Tabla 1
Características demográficas y clínicas de los pacientes^a

	TTD	mFOLFOX-6
	(n = 36)	(n = 35)
	n (%)	n (%)
Sexo		
Hombres	27 (75)	17 (49)
Mujeres	9 (25)	18 (51)
Edad (años)	65 ± 8	61 ± 9
ECOG performance status		
0–1	31 (86)	30 (86)
≥ 2	5 (14)	5 (14)
Enfermedades crónicas importantes		
0	13 (36)	16 (46)
1	10 (28)	8 (23)
2	5 (14)	5 (14)
≥ 3	8 (22)	6 (17)
Localización del tumor primario		
Colon	19 (53)	18 (52)
Recto	13 (36)	12 (34)
Ambos	3 (8)	4 (11)
Intestino delgado	1 (3)	1 (3)
Lateralidad		
Izquierdo	13 (36)	13 (37)
Derecho	9 (25)	8 (23)
Recto	14 (39)	14 (40)
Perfil molecular		
RAS/BRAF nativo	17 (47)	29 (57)
RAS/BRAF mutado	17 (47)	12 (34)
Indeterminado	2 (6)	3 (9)
Estadificación de la enfermedad metastásica		
M1a = A	15 (42)	9 (26)
M1b = B	14 (39)	15 (43)
M1c = C	7 (19)	11 (31)
Intencionalidad del tratamiento		
Neoadyuvante	6 (17)	11 (31)
Paliativa	30 (83)	24 (69)
Quimioterapia adyuvante previa		
Sí	4 (11)	7 (20)
No	32 (89)	28 (80)
Determinación del fenotipo de DPD		
Sí ^a	6 (17)	25 (71)
No	30 (83)	10 (29)
Esquemas de tratamiento empleados		
Sin anticuerpo monoclonal	15 (41)	14 (40)
Con cetuximab	1 (3)	1 (3)
Con panitumumab	10 (28)	14 (40)
Con bevacizumab	10 (28)	6 (17)

DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group); M1a: 1 sola localización; M1b: 2 ó más localizaciones; M1c: carcinomatosis peritoneal; mFOLFOX-6: esquema consistente en folínico + infusión y bolo fluorouracilo + oxaliplatino; TTD: esquema consistente en infusión de fluorouracilo + oxaliplatino.

^a Ningún paciente presentó disminución parcial o completa de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Tabla 2
Episodios de toxicidad máxima por paciente^a

	TTD			mFOLFOX-6		
	(n = 36)		Cualquier grado	(n = 35)		Cualquier grado
	Grado 1/2	Grado 3/4		Grado 1/2	Grado 3/4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Neutropenia	3 (8)	0 (0)	3 (8)*	9 (26)	7 (20)	16 (46)*
Diarrea	10 (28)	2 (6)	12 (33)	12 (34)	3 (9)	15 (43)
Mucositis	7 (19)	1 (3)	8 (23)*	11 (31)	7 (20)	18 (51)*
Neurotoxicidad	20 (56)	7 (19)	27 (75)	23 (66)	5 (14)	28 (80)
Náuseas y vómitos	11 (31)	0 (0)	11 (31)	18 (51)	0 (0)	18 (51)
Astenia	14 (39)	8 (22)	22 (61)	16 (46)	6 (17)	22 (63)
Anemia	12 (33)	0 (0)	12 (33)	12 (34)	2 (6)	14 (40)
Trombocitopenia	3 (8)	0 (0)	3 (8)	3 (9)	1 (3)	4 (11)
Tromboembolismo	3 (8)	0 (0)	3 (8)	2 (6)	0 (0)	2 (6)
Alopecia	1 (3)	0 (0)	1 (3)	5 (14)	0 (0)	5 (14)
HTA	0 (0)	2 (6)	2 (6)	3 (9)	1 (3)	4 (11)
Sangrado	4 (11)	0 (0)	4 (11)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
Toxicidad cutánea	6 (17)	5 (14)	11 (31)	6 (17)	6 (17)	12 (34)
Reacción alérgica	0 (0)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (3)

HTA: Hipertensión Arterial; mFOLFOX-6: esquema consistente en folínico + infusión y bolo fluorouracilo + oxaliplatino; TTD: esquema consistente en infusión de fluorouracilo + oxaliplatino.

* $p < 0,05$ vs. comparador.

con el esquema FOLFOX-6 fueron neurotoxicidad, astenia, mucositis, neutropenia, diarrea, náuseas, anemia y toxicidad cutánea. Con el esquema TTD fueron, por el siguiente orden, neurotoxicidad, astenia, diarrea, anemia, toxicidad cutánea, náuseas y mucositis, sin observarse apenas casos de neutropenia. Se identificó un incremento significativo de neutropenia (46% vs. 8%; $p < 0,01$) y mucositis (51% vs. 22%; $p < 0,013$) en el grupo FOLFOX-6. En ningún caso fue necesario el empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos ni tampoco se documentó ninguna neutropenia febril.

En lo que a toxicidad cutánea se refiere, la incidencia se incrementó en los subgrupos de pacientes tratados en combinación con panitumumab o cetuximab, resultando un 93% (43% grado 3/4) en el grupo panitumumab/cetuximab-FOLFOX-6 y 90% (50% grado 3/4) en el grupo panitumumab/cetuximab-TTD.

Las reacciones adversas asociadas a los fármacos indujeron la suspensión de los esquemas de tratamiento en el 11% (4) de los pacientes de cada grupo. Los principales motivos con FOLFOX-6 y TTD fueron, respectivamente, neurotoxicidad (3 y 3 pacientes), mucositis (3 y 1 pacientes), diarrea (1 y 3 pacientes), neutropenia (1 y 0 pacientes), anemia (1 y 1 paciente) y astenia (3 y 4 pacientes). Solo se registraron muertes por toxicidad en los pacientes tratados con el esquema FOLFOX-6, donde se produjeron 3 fallecimientos por mucositis y mielotoxicidad (neutropenia y anemia), en 2 pacientes con ECOG 2 y un paciente con ECOG 1.

Se produjeron más retrasos de tratamiento debido a problemas de toxicidad (40% vs. 11%; $p < 0,05$) y reducciones de dosis de 5-FU (22% vs. 14%; $p < 0,05$) en los pacientes tratados con FOLFOX-6. Las principales RAM asociadas se reflejan en la [tabla 3](#), destacando la neutropenia, mucositis y astenia en los pacientes tratados con FOLFOX-6 y la astenia, diarrea y mucositis en los tratados con TTD. Un total de 11 (31%) y 22 (61%) pacientes no presentaron retrasos ni reducción de dosis de 5-FU durante su tratamiento, con los esquemas FOLFOX-6 y TTD, respectivamente ($p < 0,05$).

Durante el periodo de estudio, los pacientes recibieron un total de 426 ciclos en el grupo FOLFOX-6 y 450 ciclos en el grupo TTD (media de 12 y 13 ciclos por paciente en cada grupo, respectivamente). En cuanto a la intencionalidad del tratamiento de la enfermedad metastásica, todos los pacientes del grupo TTD que recibieron el tratamiento en neoadyuvancia pudieron completar los ciclos previstos, mientras que en 1 (9%) paciente del grupo FOLFOX-6 se suspendió la neoadyuvancia por toxicidad.

Tabla 3Reacciones adversas asociadas a los retrasos de ciclos y reducciones de dosis de 5-fluorouracilo^a

	TTD		mFOLFOX-6	
	Retrasos (n = 4)	Reducciones (n = 14)	Retrasos (n = 14)	Reducciones (n = 22)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neutropenia	–	–	4 (29)	10 (45)
Diarrea	1 (25)	5 (36)	2 (14)	1 (5)
Mucositis	1 (25)	4 (29)	4 (29)	9 (41)
Náuseas y vómitos	–	1 (7)	–	2 (9)
Infección	1 (25)	–	3 (9)	–
Trombocitopenia	–	1 (7)	–	–
Astenia	3 (25)	8 (57)	6 (43)	1 (5)

mFOLFOX-6: esquema consistente en folínico + infusión y bolo fluorouracilo + oxaliplatino; TTD: esquema consistente en infusión de fluorouracilo + oxaliplatino.

^a No se reflejan los retrasos ni las reducciones asociados a toxicidad cutánea por anti EGFR, ni los que afectaron exclusivamente a reducciones de dosis de oxaliplatino por su neurotoxicidad asociada.

Efectividad

La respuesta objetiva fue 57% en el grupo FOLFOX-6 y 59% en el grupo TTD, no encontrándose diferencias significativas entre ambas (test exacto de Fisher, $p = 0,705$). El control de la enfermedad también fue similar en ambos grupos. No se pudo medir la respuesta en 4 pacientes, 2 del grupo FOLFOX-6 y otros 2 del grupo TTD (tabla 4).

En el momento del cierre del estudio, 10 y 7 pacientes seguían en tratamiento activo con los esquemas FOLFOX-6 y TTD, respectivamente. La mediana de SLP fue de 8,4 meses (IC95%: 6,7–9,5 meses) en el grupo FOLFOX-6 y 6,7 meses (IC95%: 6,4–9,3 meses) en el grupo TTD, no encontrándose diferencias significativas entre ambos (HR = 0,567; IC95%: 0,261–1,231; $p = 0,146$, logrank test) (fig. 1).

Discusión

En el estudio realizado, los perfiles de toxicidad global de ambos esquemas fueron similares, pero hay que distinguir entre un perfil de toxicidad común, condicionado por los fármacos que comparten, que son los anticuerpos monoclonales (panitumumab, cetuximab y bevacizumab) y oxaliplatino, y una toxicidad diferencial, asociada al modo de administración de 5-FU en infusión continua, combinado o no con un bolo y ácido folínico.

En lo que a los anticuerpos monoclonales se refiere, los esquemas FOLFOX-6 y TTD se emplearon mayoritariamente en combinación con este grupo de fármacos y las reacciones adversas asociadas se pusieron de manifiesto con una frecuencia muy similar en ambos grupos. Los inhibidores VEGF (bevacizumab) producen toxicidad vascular, que se manifiesta principalmente con hipertensión arterial y enfermedad tromboembólica. Los inhibidores EGFR (cetuximab y panitumumab) también producen tromboembolismo, aunque la toxicidad cutánea es

su principal reacción adversa. La erupción acneiforme es la manifestación más frecuente de la misma, con una incidencia del 60–80% (5–20% grado 3/4)¹⁵. En el estudio PRIME, que evaluó la eficacia y seguridad de panitumumab en combinación con 5-FU en infusión continua, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX-4), en primera línea de CCRm, la incidencia de toxicidad cutánea de cualquier grado fue de 96%¹⁰. En nuestro estudio también ha sido relevante, afectando al 34% de los pacientes del grupo FOLFOX-6 y al 31% del grupo TTD, aunque bastante inferior a la registrada en el estudio PRIME. Si nos centramos únicamente en los pacientes tratados con panitumumab, los resultados se aproximan bastante, alcanzando una incidencia global en torno al 90% en ambos grupos. Estas cifras son también comparables a las obtenidas en el estudio PEAK, que evaluó la eficacia y seguridad del esquema FOLFOX-6 en combinación con anticuerpo monoclonal, en primera línea de CCRm¹⁶.

Respecto al oxaliplatino, su perfil toxicológico también se pone de manifiesto de manera muy similar en ambos grupos. Tiene un patrón de presentación doble: produce neuropatía periférica aguda, que afecta a más del 85% de los pacientes y neuropatía periférica de aparición tardía (10–20% de los pacientes), que aumenta en intensidad dependiendo de la dosis acumulada, persiste entre ciclos de quimioterapia, es limitante de dosis, puede seguir empeorando tras suspender el tratamiento y es parcialmente reversible¹⁷. En el estudio MOSAIC⁷, los resultados de seguridad del esquema FOLFOX-4 mostraron que el 92% de los pacientes manifestaban neuropatía periférica, clasificada de grado 3/4 en el 12%. En nuestro estudio, la neuropatía periférica se registró en el 80% de los pacientes del grupo FOLFOX-6 y el 75% del grupo TTD, siendo de grado 3 en el 14% en el grupo FOLFOX-6 y 19% en el TTD. Estos resultados se asemejan también a los obtenidos en varios estudios Fase III en primera línea de CCRm, en combinación o no con anticuerpo monoclonal^{8,10,11,13,14}.

Otras reacciones comunes, menos frecuentes, con incidencia similar en ambos grupos fueron náuseas y vómitos, astenia, anemia, trombocitopenia, tromboembolismo y alopecia.

La toxicidad diferencial entre los 2 esquemas de tratamiento fue la neutropenia y las reacciones adversas gastrointestinales, principalmente mucositis y diarrea, que están más relacionadas con la administración de 5-FU. Este fármaco presenta una toxicidad dependiente del método de administración y de la dosis. Los esquemas que combinan un bolo con la infusión continua presentan mayor incidencia de mielosupresión y mucositis que los de infusión continua sola y consecuentemente, mayor frecuencia de diarrea, cuyo riesgo también aumenta con la asociación de ácido folínico¹⁸. La incidencia de diarrea y mucositis con el esquema TTD se aproximó más al estudio de Diaz Rubio et al.¹³, que emplea una combinación sin bolo de 5-FU ni modulación con ácido folínico, mostrando unas cifras más bajas de diarrea y mucositis que con el esquema FOLFOX-6, cuyos datos de toxicidad se aproximan más a los estudios con esquemas que combinan el bolo y la modulación con ácido folínico^{7–9,14}.

La neutropenia ha sido la toxicidad diferencial más relevante, afectando al 46% (20% grado 3/4) de los pacientes tratados con el esquema FOLFOX-6 y solamente al 8% (ningún paciente grado 3/4) de los tratados con el esquema TTD. Asimismo, junto con la mucositis y diarrea, ocasionó la mayoría de las suspensiones de tratamiento por toxicidad en ambos grupos y estuvo presente en los 2 únicos pacientes del estudio que fallecieron como consecuencia de la toxicidad asociada al esquema FOLFOX-6. Aunque los datos de neutropenia fueron inferiores a los observados en los diferentes estudios, la mayor incidencia de neutropenia del esquema FOLFOX-6 se aproxima a la de los estudios que combinan el bolo de 5-FU y la modulación con ácido folínico, como ocurrió con la diarrea y mucositis^{7–9,14}. La incidencia de neutropenia grado 3/4 con el esquema TTD es inferior incluso a la registrada en el estudio de Diaz Rubio et al., hecho que podría explicarse por las diferencias en la pauta de administración continua 5-FU con una periodicidad semanal en lugar de la pauta quincenal de nuestro estudio¹³.

Tabla 4

Respuesta al tratamiento

	TTD (n = 36)		mFOLFOX-6 (n = 35)	
	n	(%)	n	(%)
Respuesta objetiva (RC + RP)	21	59	20	57
RC	2	6	0	0
RP	19	53	20	57
Enfermedad estable (EE)	5	14	6	17
Control de la enfermedad (RC + RP + EE)	26	72	26	74
Progresión enfermedad (PE)	8	22	7	20
No evaluable	2	6	2	6

EE: enfermedad estable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; PE: progresión de la enfermedad.

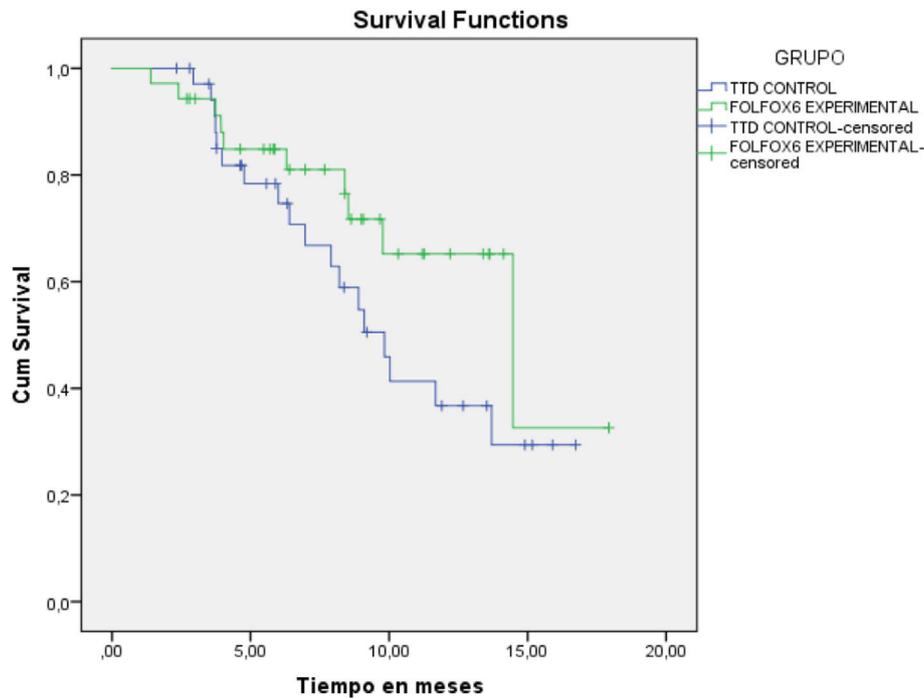


Figura 1. Supervivencia libre de progresión con FOLFOLX-6 y TTD.

El cumplimiento del plan terapéutico ha sido peor en los pacientes que recibieron FOLFOX-6, como se desprende de las reducciones de dosis de 5-FU y retrasos en la administración del tratamiento, relacionados con la toxicidad diferencial de ambos esquemas. Este hecho es más importante en el ámbito del tratamiento neoadyuvante, de cara a una cirugía inicial o de rescate de las metástasis, habitualmente hepáticas y pulmonares.

En lo que a efectividad se refiere, fue similar con ambos esquemas. Los datos de SLP se aproximan a los de otros estudios que combinan oxaliplatino y 5-FU en primera línea de CCRm, en combinación o no con agentes biológicos^{8–11,13,14}.

Las características demográficas de la población del estudio concuerdan con los datos epidemiológicos del CCRm¹⁹. La representación del sexo femenino fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con el esquema FOLFOX-6. En recientes estudios se ha observado que en las mujeres hay un riesgo significativamente mayor de presentar eventos adversos más comunes^{20–22}. En este trabajo no se ha estudiado el impacto del sexo del paciente en la aparición de eventos adversos asociados al tratamiento quimioterápico.

Paralelamente, la frecuencia de determinación de la enzima DPD también fue superior en el grupo FOLFOX-6. Este hecho se debe que a la determinación de este polimorfismo no se incluyó de forma rutinaria en el protocolo de tratamiento de CCR hasta el año 2020, siendo la mayoría de los pacientes del grupo TTD diagnosticados y tratados previamente. No obstante, no es previsible que este hecho haya influido en las diferencias de resultados ya que es un polimorfismo que afecta a menos del 5% de la población general y en cualquier caso hubiera favorecido a una menor incidencia de toxicidad en el grupo FOLFOX-6²³.

Las principales limitaciones de este estudio incluyen su diseño retrospectivo y observacional, ser un estudio unicéntrico con un bajo número de pacientes, además de los posibles sesgos derivados de la ausencia de datos en las historias clínicas, que puede contribuir a una incidencia más baja, especialmente de la toxicidad (sesgo de información). Sin embargo, se trata de un estudio en práctica clínica habitual que hace que los resultados obtenidos puedan ser extrapolados a otros entornos hospitalarios.

Resumiendo todo lo comentado hasta el momento, el esquema TTD podría considerarse como un esquema más seguro que el de referencia actual FOLFOX-6, con una efectividad comparable. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) clasifica a los pacientes con CCRm en «fit» y «unfit», con base en características del tumor y la comorbilidad asociada. Los pacientes ancianos pueden entrar en cualquiera de los 2 grupos, de manera que la edad, por sí sola, no debe ser limitante para beneficiarse del tratamiento con todos los fármacos activos y disponibles. La combinación de dosis reducidas de fluoropirimidinas junto con oxaliplatino, es una opción recomendable para la primera línea de tratamiento de CCRm, en pacientes ancianos «unfit»¹. En esta misma línea se posicionan, Sáez-López et al. en un trabajo de revisión del tratamiento quirúrgico y quimioterápico del CCRm en el anciano, ofreciendo pautas estandarizadas y/o individualizadas, especialmente si el deterioro que presenten estuviera más relacionado con la enfermedad oncológica que con su comorbilidad previa²³.

Como conclusión, podemos afirmar que el esquema TTD podría ser una opción beneficiosa en primera línea de tratamiento de CCRm, con menor toxicidad que FOLFOX-6 y efectividad equivalente. Podría ofrecerse como una alternativa más segura en pacientes ancianos, frágiles, candidatos a esquemas combinados de 5-FU a dosis reducidas con oxaliplatino, en combinación o no con agentes biológicos. Son necesarios más estudios en los cuales se comparen la seguridad y la eficacia de ambos esquemas para tener resultados más consistentes.

Aportación a la literatura científica

Los resultados del presente estudio permitirían conocer en qué medida ha contribuido el cambio del protocolo asistencial de tratamiento oncológico del CCRm del centro en una mejora de salud de los pacientes.

En nuestro centro, se ha observado que la omisión de factores estimulantes de colonias se justifica por motivos de seguridad, ya que el uso de estimulantes de colonias puede corregir la neutropenia pero pueden incrementar el riesgo de trombocitopenia, y en muchas ocasiones, se trata de pacientes con sangrados activos. Además, se debe tener en cuenta los efectos adversos producidos por los factores

estimulantes, como el síndrome seudogripal, y la dificultad posológica que supone dentro de las sesiones bisemanales del tratamiento quimioterápico.

Los resultados del estudio reflejarían una mejora en la salud de los pacientes tras la implementación del nuevo protocolo asistencial y demostraría que esta práctica podría tener la misma eficacia y menor toxicidad que la que se realiza dentro de los ensayos pivotaes. Por tanto, este estudio proporcionaría información clave para la toma de decisiones clínicas, ofreciendo una comparación detallada de la seguridad y eficacia de los diferentes esquemas en la práctica clínica habitual, lo cual sería esencial para optimizar el manejo terapéutico del CCRm.

Responsabilidades éticas

Proyecto autorizado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA), con código FAB-OXA-2023-01 protocolo v.3.0 con fecha de aprobación el 27 de Junio de 2023.

Financiación

El estudio ha recibido una ayuda por parte de la Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria (FAFH).

Declaración de autoría

La totalidad de autores responsables del manuscrito han colaborado en la recogida de datos/análisis/interpretación de los datos; en la escritura del artículo o su revisión crítica. Dando aprobación a la versión final para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria (FAFH).

Declaración de contribución de autoría CRediT

María Teresa Garrido Martínez: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **María Rodríguez Jorge:** Writing – review & editing, Supervision, Investigation, Data curation. **Ignacio García Giménez:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Investigation, Data curation. **María Isabel Guzmán Ramos:** Writing – review & editing, Supervision, Data curation. **Salvador Grutzmancher Sáiz:** Writing – review & editing, Supervision. **Victoria Aviñó Tarazona:** Writing – review & editing, Supervision.

Bibliografía

- Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10–32. doi: [10.1016/j.annonc.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon cancer, In: *Version 3.2022*, 2023 Jan 25, National Comprehensive Cancer Network. Guidelines detail [Internet]. NCCN [consultado 30 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
- Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al. Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3766–75. doi: [10.1200/JCO.2004.03.104](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.104).
- Oxaliplatin. Depth Answers [Database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2023. [consultado 6 Ene 2023]. Disponible en: www.micromedexsolutions.com.
- Khan M, Alharbi S, Aljuhani S, Tunkar M, Morya A, Alnatsheh A, et al. The incidence of hematological toxicities in colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidine-based regimens at Princess Noorah Oncology Center. *Cureus.* 2023;15(8), e44267. doi: [10.7759/cureus.44267](https://doi.org/10.7759/cureus.44267).
- Areepium N, Sapapsap B. The impact of omitting 5-FU bolus from mFOLFOX6 chemotherapy regimen on hematological adverse events among patients with metastatic colorectal cancer. *World J Oncol.* 2023;14(5):392–400. doi: [10.14740/wjon1690](https://doi.org/10.14740/wjon1690).
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343–51. doi: [10.1056/NEJMoa032709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709).
- de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938–47. doi: [10.1200/JCO.2000.18.16.2938](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2938).
- Giaccchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):136–47. doi: [10.1200/JCO.2000.18.1.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.136).
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–705. doi: [10.1200/JCO.2009.27.4860](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860).
- Benavides M, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, Gil-Calle S, Massutí B, Aparicio J, et al. Oxaliplatin in combination with infusional 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11(3):200–6. doi: [10.1016/j.clcc.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.01.003).
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Published: November 27, 2017. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Protocol development [Internet]. Cancer.gov. [consultado 24 Oct 2020]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, et al. Spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4224–30. doi: [10.1200/JCO.2006.09.8467](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.8467).
- Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, Utracka-Hutka B, Zaluski J, Glynne-Jones R, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(2):244–50. doi: [10.1093/annonc/mdn638](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn638).
- Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol.* 2009;4(2):107–19. doi: [10.1007/s11523-009-0114-0](https://doi.org/10.1007/s11523-009-0114-0).
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2240–7. doi: [10.1200/JCO.2013.53.2473](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2473).
- Staff NP, Cavalletti G, Islam B, Lustberg M, Psimaras D, Tamburin S. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24 Suppl 2(Suppl 2):S26–39. doi: [10.1111/jns.12335](https://doi.org/10.1111/jns.12335).
- Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(4):181–98. doi: [10.1177/1078155207077335](https://doi.org/10.1177/1078155207077335).
- Beumer JH, Chu E, Allegra C, Tanigawara Y, Milano G, Diasio R, et al. Therapeutic drug monitoring in oncology: international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology recommendations for 5-fluorouracil therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):598–613. doi: [10.1002/cpt.1124](https://doi.org/10.1002/cpt.1124).
- Yamada Y, Muro K, Takahashi K, Baba H, Komatsu Y, Satoh T, et al. Impact of sex and histology on the therapeutic effects of fluoropyrimidines and oxaliplatin plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer in the SOFT trial. *Glob Health Med.* 2020;2(4):240–6. doi: [10.35772/ghm.2020.01050](https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01050).
- De Francia S, Berchiolla P, Armando T, Storto S, Allegra S, Sciannameo V, et al. Colorectal cancer chemotherapy: can sex-specific disparities impact on drug toxicities? *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(6):1029–38. doi: [10.1007/s00228-022-03298-y](https://doi.org/10.1007/s00228-022-03298-y).
- Choi S, Seo S, Lee JH, Suh KJ, Kim JW, Kim JW, et al. Impact of patient sex on adverse events and unscheduled utilization of medical services in cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective cohort study. *Cancer Res Treat.* 2024;56(2):404–13. doi: [10.4143/crt.2023.784](https://doi.org/10.4143/crt.2023.784).
- Sáez-López P, Filipovich Vegas E, Martínez Peromingo J, Jiménez Mola S. Cáncer colorrectal en el anciano. Tratamiento quirúrgico, quimioterápico y aportación desde la geriatría [Colorectal cancer in the elderly. Surgical treatment, chemotherapy, and contribution from geriatrics]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(5):261–70. doi: [10.1016/j.regg.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.10.002).